

Дисциплина: Контроль стабильности лекарственных препаратов

Лекция 8.

Тема. Исследования стабильности существующих активных фармацевтических субстанций

Цель:

Рассмотреть цели, задачи и особенности **исследования стабильности уже существующих (зарегистрированных) активных фармацевтических субстанций**, изучить **методы оценки изменений качества во времени**, а также **роль таких исследований в обеспечении постоянства качества и безопасности лекарственных средств.**

Содержание лекции: Область применения. Общие положения. Стрессовые испытания. Выбор серии. Система упаковки (укупорка). Спецификация. Частота исследований. Условия хранения. Обязательство по дальнейшему исследованию стабильности. Оценка данных. Указания и маркировка.

Основные вопросы:

1. Что понимается под стабильностью существующих активных фармацевтических субстанций?
 2. Какие цели и задачи решаются при исследовании стабильности уже зарегистрированных АФС?
 3. Какие виды испытаний применяются и какие параметры подлежат контролю?
 4. Как проводится повторная оценка стабильности при изменениях в производстве или хранении?
 5. Какие нормативные документы регулируют исследования стабильности существующих АФС?
-

Краткие тезисы:

1. Понятие стабильности активных фармацевтических субстанций

- **Активная фармацевтическая субстанция (АФС)** — это действующее вещество, из которого изготавливаются лекарственные препараты.
- **Стабильность АФС** — способность вещества сохранять свои **физико-химические, структурные и фармакологические свойства** в течение установленного времени при заданных условиях хранения.
- Даже после регистрации субстанция подлежит **регулярной проверке стабильности**, чтобы подтвердить неизменность её характеристик в процессе производства и хранения.

2. Цели исследования стабильности существующих АФС

- Подтверждение стабильности и **срока годности**, установленного при регистрации.
- Контроль **постоянства качества** субстанции при серийном производстве.
- Оценка влияния **изменений технологического процесса, упаковки или поставщика** на стабильность.
- Поддержание соответствия требованиям **GMP, ICH и Фармакопеи**.
- Обеспечение **безопасности и эффективности** лекарственных препаратов, произведённых из данной субстанции.

3. Основные виды исследований

1. Долговременные (реальные) испытания

- Проводятся при нормальных условиях хранения (например, $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\% \text{ RH}$).
- Подтверждают стабильность в течение срока годности, установленного в регистрационном досье.

2. Ускоренные испытания

- Проводятся при повышенной температуре и влажности ($40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\% \text{ RH}$).
- Используются для прогнозирования поведения субстанции при длительном хранении.

3. Промежуточные испытания

- Назначаются при обнаружении отклонений в ускоренных тестах или при изменении технологических параметров.

4. Дополнительные исследования стабильности

- Проводятся при модификации технологического процесса, смене упаковки, транспортировке или хранении в новых климатических зонах.

4. Контролируемые параметры

- Внешний вид (цвет, запах, агрегатное состояние);
- Идентификация и содержание действующего вещества;
- Продукты разложения и примеси;
- Кристаллическая структура и полиморфизм;
- Влажность и гигроскопичность;
- pH раствора, температура плавления, удельное вращение (для оптически активных веществ);
- Микробиологическая чистота (для биологических и растительных субстанций).

5. Условия хранения и упаковка

- Контроль стабильности проводится для субстанции в **предлагаемой упаковке**.
- Материалы тары должны быть **инертными, герметичными и защищать от света и влаги**.
- Условия хранения определяются в соответствии с результатами исследований:
 - «Хранить при температуре не выше 25 °C»;
 - «Хранить в сухом, защищённом от света месте»;
 - «Не замораживать» — для термолабильных веществ.

6. Нормативное регулирование

- **ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products** — основные принципы испытаний.
- **ICH Q1E: Evaluation of Stability Data** — оценка и интерпретация результатов.
- **GMP (Good Manufacturing Practice)** — требования к проведению продолжающихся испытаний стабильности.

- **Государственная фармакопея РК** — нормы и методики контроля.
- **ВОЗ (WHO Technical Report Series)** — международные рекомендации по стабильности фармацевтических субстанций.

7. Продолженные (ongoing) испытания стабильности

- Для существующих АФС обязательны **пострегистрационные испытания стабильности**.
 - Цель — обеспечить **непрерывное подтверждение стабильности каждой производственной серии**.
 - Отбор образцов проводится **ежегодно**, результаты анализируются и сохраняются в **досье качества (Site Master File)**.
 - В случае выявления отклонений проводится **пересмотр условий хранения или срока годности**.
-

Вопросы для контроля изучаемого материала:

1. Что представляет собой стабильность активной фармацевтической субстанции?
 2. Почему важно исследовать стабильность уже зарегистрированных АФС?
 3. Какие виды испытаний стабильности применяются для существующих субстанций?
 4. Какие параметры подлежат контролю при испытаниях?
 5. Как влияет упаковка и условия хранения на стабильность субстанции?
 6. Какие нормативные документы регулируют исследования стабильности существующих АФС?
 7. В чём заключается значение продолжающихся испытаний стабильности?
-

Литература по содержанию лекции:

Основная литература:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.1. - Алматы: Изд. «Жибек Жолы», 2008. - 592 с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.2. - Алматы: Изд. «Жибек Жолы», 2009. - 804 с.

3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.3. - Алматы: Изд. «Жибек Жолы», 2014. - 872 с.
4. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан № 21545 от 30.10.2020 г. «Об утверждении Правил проведения производителем лекарственного средства исследований стабильности, установления срока годности и повторного контроля лекарственных средств»
5. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных средств и фармацевтических субстанций»
6. ICH Q1A:2003 «Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных средств» Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для медицинского применения

Дополнительная литература:

1. Н.Б. Мельникова, Д.С. Малыгина, О.А. Воробьева, Д.А. Пантелеев, В.М. Музыкана. Стабильность лекарственных средств и прогнозирование сроков годности: учебник. - Поволжский научно-исследовательский мед. ун-т Минздрава России. - Казань: Бук, 2020. - 58с.
2. ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»
3. ОФС.1.1.0010.18 «Хранение лекарственных средств»
4. ОФС.1.1.0009.15 «Срок годности лекарственных средств»

Интернет-ресурсы:

<https://bukbook.ru/books/956/>
<https://elibrary.ru/item.asp?id=44378089>
<https://www.studentlibrary.ru/ru/book/ISBN9785970407448.html>
<https://www.chelsma.ru/nodes/22580/>
<https://library.atu.kz/files/155576/2/>